

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N^o

172

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Patrick AEBERHARD

Né le 13 février 1945 à PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**TRAITEMENT DE QUATRE EMBOLIES PULMONAIRES
MASSIVES PAR LA STREPTOKINASE**

Président : M. Y. BOUVRAIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE
UNIVERSITÉ PARIS VII**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Patrick AEBERHARD

Né le 13 février 1945 à PARIS

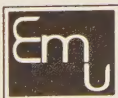
Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**TRAITEMENT DE QUATRE EMBOLIES PULMONAIRES
MASSIVES PAR LA STREPTOKINASE**

Président : M. Y. BOUVRAIN, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A MON PERE ET A MA MERE

A PATRICIA

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur Yves BOUVRAIN
Professeur de clinique cardiologique
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et de m'avoir accueilli dans son Service.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. SLAMA
Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur Agrégé à la Faculté

Je le remercie de son enseignement.

En gage d'attachement
respectueux.

A Monsieur le Docteur Michel BLONDEAU
Médecin des Hôpitaux de Paris

Il a guidé mes premiers pas
en cardiologie et a su me
donner le goût de cette
discipline.

En témoignage de ma sincère
reconnaissance.

A mes Maitres d'Externat

Monsieur le Professeur J. CAUCHOIX

Monsieur le Docteur R. VILAIN

Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE

Monsieur le Professeur Agrégé J. TRICOIRE

Monsieur le Docteur A. SARRAZIN

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur Y. BOUVRAIN

Monsieur le Professeur J. LENEGRE

A Monsieur le Docteur Guy BENHAMOU
Professeur Agrégé à la Faculté de
Médecine de Paris.
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Qui m'a toujours manifesté sa
cordiale sollicitude.
En témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean-Claude NOUET
Maître de Conférence Agrégé à la Faculté
de Médecine de Paris.
Médecin biologiste des Hôpitaux.

Qui m'a fait aimer l'histologie
En témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Michel ABASTADO
Ancien Chef de Clinique à la
Faculté de Médecine de Paris.

Il m'a inspiré le sujet de
cette thèse, ses conseils
m'ont été précieux pour sa
réalisation.
Qu'il veuille trouver ici
l'expression de ma profonde
gratitude.

A Monsieur le Docteur Gérard GOGLIN
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
de Médecine de Paris.

Il m'a fait bénéficier de
sa riche connaissance des
problèmes cardiologiques.
En témoignage de ma reconnais-
sance.

A Messieurs les Docteurs
Michel LAUDRAIN
Jean-Paul MEVEL

Ils sont pour moi des guides
bienveillants.
Qu'ils trouvent ici l'expres-
sion de ma reconnaissance.

Aux Docteurs
Arnaud MARTY-LAVAUZELLE
Vincent CAZAL

Au Personnel du Centre Cardiologique
d'Evécquemont.

A Monsieur le Docteur LAFAY
des Laboratoires HOECHST

Qui m'a été d'un précieux
concours pour réunir la
bibliographie.

INTRODUCTION

Les médicaments thrombolytiques ont pour but de lyser les occlusions vasculaires artérielles et veineuses dûes à des embolies ou à des thromboses.

Leur utilisation dans les oblitérations vasculaires des membres et l'infarctus du myocarde ont déjà fait l'objet de très larges statistiques.

Un certain nombre de produits ont été utilisés couramment et d'autant plus qu'ils sont exempts de tout danger, mais cependant leur efficacité reste encore à prouver : thromboclase (40), dérivés de l'acide O. thymotique, acide nicotinique. Par contre, les thrombolytiques majeurs, comme la Streptokinase et l'Urokinase sont de maniement plus délicat, mais ont une efficacité largement prouvée en expérimentation animale et en clinique. Nous avons utilisé la Streptokinase *, mais dans la littérature, nous avons pu trouver les résultats obtenus avec ces deux produits.

Le traitement de l'E.P. par les thrombolytiques paraissait intéressant, car les résultats expérimentaux sur l'animal (BROWSE 9, COURBIER 19, TOW 74) montraient l'efficacité de ce traitement. En effet, les thrombolytiques permettaient d'obtenir simultanément la lyse de l'embol qui obstrue l'artère pulmonaire par un simple mécanisme enzymatique et celle des thrombi périphériques. Ils possédaient également une action anti-choc, en diminuant la viscosité du sang et en lysant les dépôts fibreux sur la paroi des précapillaires des organes parenchymateux.

Les formes cliniques des embolies pulmonaires sont nombreuses, mais ce sont les embolies pulmonaires aiguës massives qui méritent le recours au traitement thrombolytique. En effet les résultats du traitement chirurgical de ces formes sont le plus souvent décevants (mortalité de 50 à 60 % pour LANGLOIS, BINET 39).

* STREPTASE (R) Laboratoires Hoechst

Quoi qu'il en soit le traitement thrombolytique des embolies pulmonaires aigües massives devrait être entrepris dans un service de chirurgie thoracique.

Notre étude envisagera après un rappel du mécanisme de la thérapeutique thrombolytique, les indications puis les caractéristiques et le protocole d'utilisation de la Streptokinase.

Nous exposerons alors quatre observations d'embolies pulmonaires massives traitées par la Streptokinase suivies d'une revue des différents cas publiés dans le monde.

Muni de ces données, nous tenterons de faire ressortir l'intérêt de traiter les embolies pulmonaires massives par les thrombolytiques majeurs.

x
x x

RAPPEL SUR LE MECANISME DE LA THERAPEUTIQUE THROMBOLYTIQUE

Pour prévenir les thromboses ou les embolies, on utilise aujourd'hui les anticoagulants. Ceux-ci inhibent la coagulation du sang, soit directement et immédiatement, comme l'Héparine et ses dérivés, soit indirectement et avec un certain retard comme les coumarines, appelées aussi anti-vitamines K.

Ces substances n'ont pas d'action importante sur l'occlusion vasculaire provoquée par un thrombus. Leur rôle est donc essentiellement prophylactique.

Pour lever une obstruction vasculaire par un traitement médicamenteux, il faut utiliser des agents susceptibles de déclencher la dissolution de la fibrine qui constitue la trame des caillots.

La thérapeutique thrombolytique qui est remarquablement étudiée dans la thèse de SAMAMA (57), est bien souvent appelée à tort thérapeutique fibrinolytique.

La thrombolyse a pour but la destruction d'un thrombus par un enzyme qui est introduit dans le sang du sujet après la formation de ce thrombus. La fibrinolyse en revanche, est la destruction d'un thrombus par une substance qui préexistait à la formation de celui-ci.

Ainsi schématiquement, la Streptokinase qui est préparée à partir du filtrat de culture du streptocoque bêta-hémolytique : transforme le pro-activateur sanguin inactif en activateur actif. Cet activateur transforme le plasminogène fabriqué en permanence par le foie, inactif, en plasmine qui est un enzyme protéolytique.

La plasmine est elle-même neutralisée par de des anti-plasmines présentes en permanence dans le sang circulant.

Il existe alors dans le sang circulant de la plasmine libre qui a un effet fibrinolytique et protéolytique détruisant non seulement la fibrine, mais encore toutes les protéines sanguines en particulier les facteurs de coagulation (surtout facteurs V, VIII et le complément). A un moment donné du traitement, il se forme toujours des produits de dégradation qui ont une action antithrombique (antithrombine VI). Un syndrome hémorragique est alors à craindre.

- Lorsque les doses horaires de Streptokinase injectées sont encore plus élevées, non seulement les antistreptokinases sont saturées, mais les quantités d'activateurs présentes dans le sang sont très élevées en permanence.

On observe alors dans une première phase, une formation de plasmine libre à partir du plasminogène qui déborde les possibilités de saturation par les antiplasmines ; pendant cette période il existe encore un danger hémorragique. Mais si les perfusions de Streptokinase sont poursuivies à des doses très élevées, la quantité très élevée d'activateurs va épuiser le plasminogène fabriqué par le foie de telle façon qu'il n'y a plus de formation de plasmine par manque de substrat. A ce moment il n'y a plus de danger hémorragique, car il n'existe plus de facteur fibrinolytique circulant.

A ce stade, la plupart des auteurs admettent aujourd'hui la théorie de Fletcher selon laquelle les activateurs sanguins en haute concentration vont pénétrer le thrombus et provoquer une lyse de ce thrombus par activation du plasminogène inclus au moment de la formation de celui-ci. La particularité du thrombus est sa pauvreté en antiplasmines, ce qui permet à l'activateur sanguin qui a pénétré le thrombus de transformer le plasminogène en plasmine, sans que celui-ci soit neutralisé à l'intérieur du thrombus. C'est donc la création d'une thrombolyse à l'intérieur du thrombus.

Si au cours du traitement un accident hémorragique se produit, il est possible d'empêcher la fibrinolyse :

- soit par les inhibiteurs des activateurs
(acide ϵ aminocaproïque **).

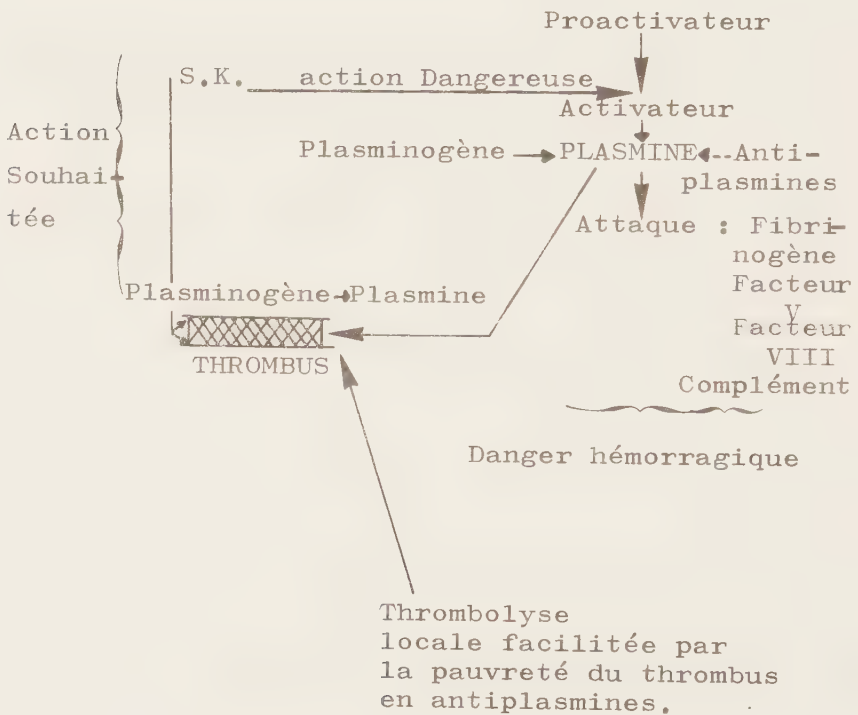


Fig. 2 Schéma de la Thrombolyse
par la Streptokinase
selon Fletcher (1959)

- Iniprol

*** Hemocaprol ; capramol.

INDICATIONS DU TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE DANS L'EMBOLIE PULMONAIRE

L'utilisation de la Streptokinase nécessite le respect d'un certain nombre de contre-indications.

- Contre-indications liées au risque antigénique du produit :

. La Streptokinase est actuellement bien purifiée, mais une réaction allergique sévère peut se produire dans certains cas.

. Un malade ayant subi un traitement par la Streptokinase ne doit pas en subir un autre avant 4 mois, car le taux des antistreptokinases reste trop élevé et le traitement risque d'être inefficace, mais surtout générateur de choc.

. Il faut également récuser un malade qui a des antécédents d'infection streptococcique grave remontant à moins de 2 mois et en particulier une endocardite bactérienne à streptocoques.

. Enfin des antécédents d'asthme ou d'allergie incitent également à la prudence.

- Contre-indications liées au risque hémorragique :

Elles sont comparables à celles du traitement par l'Héparine :

. Les maladies hémorragiques, l'insuffisance hépatique grave, les insuffisances rénales graves (bien qu'une de nos malades avait une urée sanguine à 2 g), les ulcères gastro-duodénaux.

. Et surtout l'hypertension artérielle permanente et sévère dont la minima est égale ou supérieure à 11 et les accidents vasculaires cérébraux récents.

. Enfin certains états où s'observent avec plus de fréquence les embolies pulmonaires nécessitent des précautions particulières :

- les plaies chirurgicales et les accouchements nécessitent un délai de 4 jours environ.

- la grossesse n'est pas une contre-indication car la Streptokinase ne passe pas la barrière placentaire ; il faudra s'aider d'une surveillance encore plus étroite de la coagulation pour éviter un décollement utéro-placentaire (43).

- l'âge n'est pas une contre-indication puisque le malade le plus âgé de la série publiée par SAMAMA avait 90 ans et que plusieurs avaient plus de 80 ans.

- Un caractère essentiel de l'hémorragie par fibrinolyse est le saignement au niveau d'une plaie. Le traitement par la SK ne pourra, en aucune façon succéder à une tentative de désobstruction chirurgicale inefficace de l'artère pulmonaire.

- Indications

. Le traitement thrombolytique semblait théoriquement être une excellente indication dans l'embolie pulmonaire. En effet l'obstruction est une embolie adhérent peu à la paroi artérielle et l'artère est le plus souvent saine.

. Nous reprendrons les différentes formes cliniques des embolies pulmonaires en essayant de préciser celles dans lesquelles le traitement thrombolytique est le plus justifié.

- Les formes habituelles d'embolies pulmonaires de gravité moyenne :

. Ces embolies pulmonaires ont un pronostic le plus souvent favorable grâce au seul traitement par l'Héparine. Ce pronostic est encore plus favorable dans les embolies pulmonaires mineures.

Contrairement au traitement de l'infarctus du myocarde, le but du traitement thrombolytique dans l'embolie pulmonaire n'est pas de sauver un tissu menacé de nécrose par l'ischémie, mais de lutter contre la surcharge aiguë du ventricule droit et l'anoxie. Ces deux facteurs sont accessoires dans ces formes d'embolie pulmonaire. Le traitement thrombolytique n'est donc pas justifié.

. Cependant dans certaines formes associant à l'embolie pulmonaire une phlébite importante des membres inférieurs, ou un foyer phlébitique profond

facteur de récidives on peut utiliser le traitement thrombolytique.

. Enfin certains auteurs ont proposé le traitement thrombolytique dans les formes habituelles, pour éviter l'altération importante de l'arbre artériel pulmonaire et le développement ultérieur d'un coeur pulmonaire chronique d'origine embolique. Il semble raisonnable de s'abstenir d'utiliser ce traitement dans ces formes, car avec la Streptokinase, il ne peut être répété que tous les 4 mois.

- Le coeur pulmonaire chronique constitué peut parfois être considérablement amélioré par un traitement thrombolytique utilisé pendant plusieurs jours.

- Les embolies pulmonaires aiguës massives ce sont en fait celles relevant le mieux du traitement thrombolytique. En pratique c'est dans ces cas que se discutent le plus les indications respectives du traitement thrombolytique et du traitement chirurgical.

Au point de vue anatomo-pathologique : le thrombus a un volume important, il oblitère une des branches de l'artère pulmonaire et est très souvent associé à quelques thrombi plus petits dans les artères pulmonaires du côté opposé.

Parfois des thrombi se trouvent dans l'infundibulum pulmonaire, la tricuspide ou l'oreillette droite. C'est là, la conséquence de la fragmentation du thrombus.

Ces thrombi sont anciens, assez solides, bien organisés et n'adhèrent pas à la paroi vasculaire.

Il existe également des embolies multiples des petites artères dont la traduction clinique peut être redoutable. Les études expérimentales montrent que ces petites embolies sont susceptibles de provoquer une intense vaso-constriction et hypertension pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital immédiat. D'autre part, on connaît le rôle de ces petites embolies multiples, dans la genèse du coeur pulmonaire subaigu ou chronique d'origine embolique.

Nous étudierons successivement les formes foudroyantes et les formes lentement mortelles :

. Les formes foudroyantes :

Le tableau clinique est toujours le même : qu'elle réalise ce qu'il est convenu d'appeler "la mort subite" ou la "forme rapidement mortelle", elle se caractérise par une perte de connaissance immédiate et brutale.

Le sujet terrassé est pâle, cyanique, sans pouls périphérique, sans tension artérielle, sa respiration devient irrégulière, puis s'arrête, les pupilles sont vite en mydriase.

Cet accident brutal et dramatique chez un opéré ou un traumatisé survenu inopinément ou à l'occasion d'un mouvement ou d'un effort, est pratiquement toujours une embolie pulmonaire.

En raison des délais d'action du traitement thrombolytique, il n'est pas question de le mettre en route. Seule une embolectomie pulmonaire d'urgence (l'opération de Trendelenbourg "modifiée"), dont les résultats sont le plus souvent décevants, peut sauver le malade.

. Les embolies pulmonaires massives "dites lentement mortelles" :

Ces embolies pulmonaires peuvent entraîner la mort dans un délai de 15 minutes à plusieurs jours.

La statistique la plus classique est celle de GORHAM (1961) citée par J. LENEGRE : sur 100 morts par embolie pulmonaire, dans 95 cas le délai est précisé. Il est pour :

- 41 de moins de 10 minutes
- 3 de 15 minutes
- 22 de 15 minutes à 2 heures
- 8 de 2 heures à 12 heures
- 8 de 12 heures à 24 heures
- 6 de 24 heures à 48 heures
- 7 de 3 heures à 14 jours.

Pour LANGLOIS et BINET (39) le délai évolue selon les cas de 4 heures à 4 jours.

C'est dire que chaque heure compte ; sans préjuger de l'attitude qui sera ultérieurement adoptée, le malade doit bénéficier d'une injection intra-veineuse d'Héparine (50 mg), des mesures d'urgence nécessitées par son état (massage cardiaque si besoin, ventilation assistée, vasopresseurs, réanimation métabolique) et être transféré d'urgence sur un centre de chirurgie thoracique.

Théoriquement, l'embolectomie sous circulation extracorporelle avec vérification des cavités cardiaques et si possible ligature de la veine cave inférieure est le geste idéal pour supprimer l'obstacle et éviter les éventuelles récidives. Cette intervention est actuellement bien codifiée et peut être réalisée en deux heures environ dans les centres bien équipés.

Pratiquement il y a bien des réserves à faire avant de décider cette intervention :

- il faut d'abord être certain du diagnostic d'embolie pulmonaire, ce qui est parfois aisé devant la triade clinique faite :

. d'insuffisance respiratoire aiguë :

marquée par une soif d'air intense, par une polypnée importante (30 à 40/mn). Pourtant il n'y a ni gêne respiratoire, ni bruits laryngotrachéaux anormaux. A l'auscultation les deux champs pulmonaires respirent bien.

. d'un grand état de choc : marqué par

une cyanose ne cédant pas à l'inhalation d'oxygène ; certes l'agitation, l'anxiété, le refroidissement des extrémités, les sueurs abondantes, la pâleur, l'oligurie voire l'anurie sont présentes, mais surtout la tension artérielle est basse et ne peut pas être maintenue au-dessus de 7 à 8 de maxima sans perfusion de vaso-presseur.

. des signes cliniques et électrocardiographiques de coeur pulmonaire aigu avec forte hypertension veineuse :

La tachycardie, la turgescence des jugulaires, l'hépatomégalie douloureuse, le reflux hépato-jugulaire sont présents ; à l'auscultation cardiaque, un bruit de galop proto-diastolique, un éclat du 2ème bruit et un souffle systolique au fo-

yer pulmonaire sont parfois entendus. La pression veineuse est très élevée 18 à 20 centimètres d'eau.

L'électrocardiogramme enfin doit être fait pour rechercher la déviation vers la droite de l'axe de QRS (S1 Q3), l'aspect éphémère et inconstant rSr', le bloc de branche droite dans les précordiales droites, les signes d'ischémie ventriculaire droite (en fait le pourcentage d'anomalies électrocardiographiques significatives est assez rare selon la plupart des auteurs : 10 à 40 % pour GODEAU in Chiche 16).

La radiographie du thorax de face faite en position semi-assise avec un temps de pose très court (polypnée), permet encore d'enrichir ce tableau par 3 signes :

- élargissement de la silhouette cardiaque avec bombement de l'arc inférieur droit et de l'arc moyen.
- hyperclarté du parenchyme pulmonaire d'un lobe ou d'un poumon.
- amputation d'une branche de l'artère pulmonaire.

Ces signes laissent à penser que ce diagnostic est facile. Il l'est souvent, cependant des erreurs diagnostiques assez nombreuses ont été commises et une tentative d'embolectomie sous circulation extra-corporelle faite chez un malade porteur d'un infarctus du myocarde, d'un choc bactériémique, d'une crise urémique, d'un abcès du foie, se solde toujours par la mort.

C'est pourquoi, on est souvent amené à faire appel à des examens complémentaires plus complexes dont certains font perdre du temps. Ces examens seront entrepris tandis que la réanimation est mise en route et la circulation extracorporelle préparée.

. L'angiocardioraphie : faite par voie générale veineuse au sériographe, cette technique a l'avantage de donner des renseignements capitaux sur le siège de l'embol et d'être un élément de comparaison après un traitement par la Streptokinase.

Certains auteurs (COOLEY et col., 18, SASAHARA, 59) préfèrent une technique simplifiée, utilisable au lit du malade : injection de 50 à 100 mg de produit de contraste faite rapidement, soit dans une veine du bras, soit par un cathéter poussé jusqu'à la sous-clavière et prise d'un seul cliché, quatre secondes plus tard.

On recherchera :

- un très grand ralentissement de la veine opaque.
- une amputation franche et nette de l'origine d'une des 2 branches de l'artère pulmonaire.
- une image lacunaire précédant l'amputation.

L'inocuité de cet examen n'est pas complète en cas d'embolie pulmonaire massive, mais c'est le seul examen qui donne la certitude du diagnostic. Certains auteurs réalisent cet examen en assistance circulatoire par by-pass fémoro-fémorale.

Selon les auteurs anglais (OAKLEY 49 et KAKKAR 28) l'angiographie permettrait de distinguer les cas à pronostic défavorable et voués à la thrombectomie, de ceux qui peuvent être sauvés par un traitement médical. Les malades qui survivent présenteraient en effet malgré la présence d'une embolie majeure, une circulation relativement bonne dans les parties périphériques des poumons, qui ferait défaut dans les cas défavorables.

. La scintigraphie pulmonaire (BAILLET et Col. 4) est dénuée de tout danger, mais elle nécessite une unité de radio-éléments utilisable 24 heures sur 24, ou mieux des scintigraphes déplaçables au lit du malade (SCANNING).

En enregistrant la radioactivité pulmonaire par un système de balayage, on reconnaît les territoires exclus de la circulation par l'existence de zones non radioactives, dont les dimensions sont assez proches de celles fournies par l'angiographie. Un autre signe caractéristique est la déformation des lignes d'isoactivité radio-nucléaire. Ces lignes sont normalement plus ou moins parallèles au pourtour pulmonaire, une convexité tournée vers l'extérieur ; des lignes d'isoactivité concaves sont caractéristiques des

embolies à siège périphérique.

La scintigraphie permet le plus souvent de suspecter le diagnostic si les images sont caractéristiques et apporte une idée de l'extraordinaire étendue de l'amputation pulmonaire. Mais les images sont parfois difficiles à interpréter en raison des antécédents pulmonaires des malades.

. Le cathétérisme des cavités cardiaques :

Le cathétérisme droit par voie veineuse est le moins dangereux, certains auteurs ont utilisé le cathéter pour injecter la Streptokinase : il montre une hyperpression dans l'artère pulmonaire qui n'est pas toujours très élevée mais qui contraste avec l'hypotension artérielle périphérique et surtout une désaturation du sang veineux mêlé.

. La mesure du gradient de PCO₂ alvéolo-artériel (Test de Robin) nécessite la présence d'un laboratoire spécialisé à proximité. En cas d'embolie pulmonaire la PCO₂ alvéolaire est notablement abaissée. Mais si l'obstacle dans l'artère pulmonaire est incomplet, le gradient peut ne pas apparaître.

Par ces examens, il est ainsi le plus souvent aisé de confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire massive. L'angiographie ou la scintigraphie semblent les plus utiles.

- Mais même lorsque ce diagnostic est certain, l'intervention chirurgicale est grevée d'une lourde mortalité qui dépasse 56 % en reprenant les exemples de la littérature.

Ceci doit être rapproché du fait que dans un certain nombre de cas, la seule réanimation pré-opératoire a tellement amélioré le sujet que l'intervention ne s'est plus avérée nécessaire. C'est pourquoi la tendance actuelle des chirurgiens est de n'intervenir que si l'état ne s'améliore pas en dépit de la réanimation pré-opératoire et en particulier si les vaso-presseurs sont nécessaires pendant plusieurs heures, si la désaturation du sang veineux mêlé persiste ou s'accroît ou s'il apparaît une acidose métabolique en dépit d'une thérapeutique préventive par le THAM. L'interven-

tion est ainsi retardée souvent de plusieurs heures

- Il ne faut pas attendre la moindre efficacité de la Streptokinase dans les quatre premières heures d'un traitement thrombolytique. Mais dans une embolie pulmonaire aigüe massive, si ce délai peut être obtenu par la réanimation médicale, il est certain que la thérapeutique thrombolytique est moins choquante et qu'elle ne met pas en jeu le pronostic vital comme pourrait le faire la chirurgie en cas d'erreur diagnostique.

Il nous paraît donc logique de proposer l'attitude suivante, vis à vis du traitement thrombolytique, à adopter en cas d'embolie pulmonaire massive (cf ABASTADO - 1 -).

- S'il s'agit d'une embolie pulmonaire massive survenant moins de trois jours après une intervention abdominale profonde, la Streptokinase est contre-indiquée en raison du risque hémorragique.

- Chez le grand vieillard ou chez le cardiaque très décompensé, la chirurgie est contre-indiquée et seule la Streptokinase peut être salvatrice.

- Lorsqu'il existe un doute sur la réalité de l'embolie pulmonaire massive chez un sujet choqué il faut, en milieu chirurgical, attendre la confirmation du diagnostic par les examens complémentaires tout en mettant en oeuvre immédiatement le traitement thrombolytique par la Streptokinase ; cette attitude doit pouvoir éviter dans un certain nombre de cas la mise en route ultérieure du traitement chirurgical même lorsque le diagnostic est confirmé.

- Enfin, même lorsque le diagnostic d'embolie pulmonaire massive est certain, s'il existe un doute sur l'opportunité du traitement chirurgical, il semble logique de mettre en oeuvre immédiatement le traitement par la Streptokinase, quitte à intervenir secondairement si l'état clinique ne s'améliore pas sous réanimation et traitement thrombolytique ; dans ce cas il suffira d'utiliser les inhibiteurs de la fibrinolyse qui sont actifs en quelques minutes pour faire l'intervention chirurgicale sans danger hémorragique.

Notre expérience de cette attitude en milieu chirurgical se limite à une seule des observations exposées plus loin (Obs. n° 1).

- Que le traitement ait été médical ou chirurgical, la ligature de la veine cave inférieure reste une bonne précaution pour éviter les récidives ; cette ligature sera faite dans les jours qui suivent la désobstruction par la Streptokinase en arrêtant simplement quelques heures l'héparinothérapie.

x
x x

PROTOCOLE D'UTILISATION DE LA STREPTOKINASE DANS LES EMBOLIES PULMONAIRES MASSIVES

La Streptokinase est une poudre blanche hydrosoluble présentée en flacons de 250 000 unités. Nous l'avons utilisée en perfusion continue par voie intraveineuse. Mais certains auteurs l'ont administrée par voie locale au moyen d'un cathéter monté au niveau de l'artère pulmonaire. L'expérience a prouvé que ces deux modes d'administration entraînaient une activité thrombolytique du sang (identique(12)). Mais on aura avantage à recourir à la voie locale, dans tous les cas où un cathéter intra-cardiaque a déjà été mis en place, pour un examen angiologique ou hémodynamique.

Schéma de traitement :

. En cas de traitement héparinique préalable celui-ci est interrompu ; le traitement thrombolytique n'est commencé que deux heures plus tard. En cas d'urgence on peut neutraliser l'Héparine en injectant du sulfate de protamine.

. La dose initiale nécessaire pour neutraliser les antistreptokinases immunes est de 250 000 unités. On peut utiliser jusqu'à 500 000 unités lors de cette première administration. Cette dose initiale est dissoute dans 100 ml de sérum glucosé à 5 % renfermant 25 mg d'hydrocortisone. La perfusion est administrée en 20 minutes sous surveillance attentive pour dépister un choc éventuel.

. Les doses suivantes de Streptokinase sont variables selon les auteurs. Actuellement la majorité de ceux-ci approuvent la technique dite des fortes doses (100 000 à 150 000 unités par heure) qui expose moins au danger hémorragique. Dans notre protocole, on dissout 750 000 unités de Streptokinase dans 250 ml de sérum glucosé en y ajoutant 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, quantité qui est administrée en 7 heures environ soit à la vitesse de 11 à 12 gouttes/mn. Les considérations d'ordre clinique ou biologique peuvent

modifier le rythme ou la composition des perfusions, ainsi dans une de nos observations la malade a reçu exceptionnellement une dose initiale de 80 000 unités et des doses horaires de 30 000 unités ; car à cette époque (1962), nous essayons d'épuiser le plasminogène circulant en adaptant la dose horaire en fonction de chaque malade. Nous n'avons adopté que plus tard la dose horaire de 100 à 150 000 unités, ce qui permet dans tous les cas de supprimer la fibrinolyse circulante tout en assurant une thrombolyse efficace.

. La durée du traitement par la Streptokinase dans les embolies pulmonaires est de 24 à 48 heures ; l'amélioration clinique, électrocardiographie et hémodynamique sert de guide pour la durée du traitement.

. Le relai par l'Héparine est absolument nécessaire après le traitement par la Streptokinase pour éviter une embolie pulmonaire itérative.

Les doses d'Héparine sont fonction des examens biologiques, l'Héparine est après un délai variable progressivement relayée par les antivitamines K selon les procédés classiques.

Il faut évidemment avoir à sa disposition des agents antifibrinolytiques comme antidotes de la Streptokinase et du sulfate de protamine en cas de surdosage héparinique.

- Surveillance du traitement :

. Elle sera étroite, assurée par une équipe médicale avertie de cette thérapeutique. Le traitement sera si possible entrepris en milieu chirurgical.

. Sur le plan clinique : afin de dépister un choc dû au traitement, on surveillera la tension artérielle régulièrement.

Afin de dépister une éventuelle hémorragie on surveillera avec soin les selles et les urines. La moindre hématurie, la moindre rectorragie ou moelena fera immédiatement adapter le traitement. En cas d'anémie, on ne fera jamais de transfusion avant d'avoir neutralisé les activateurs circulants. En effet une transfusion sanguine apporte du plasminogène qui, sous l'effet des activateurs induits par la Streptokinase, se transformerait en plasmi-

ne et risquerait de déclencher une protéolyse aigüe.

. Sur le plan biologique : la surveillance s'est considérablement simplifiée.

Les principaux tests biologiques sont les suivants :

- tests de coagulation et de fibrinolyse : observation à l'oeil nu du caillot, complété par l'observation de sa lyse spontanée et de sa lyse après addition de plasma témoin ;

- . dosage du fibrinogène actif ;
- . temps de thrombine ;
- . test à l'urokinase.

- tests d'activité thrombolytique : addition de plasminogène ou de plasma normal témoin au plasma du malade traité ; pouvoir thrombolytique sur plateau.

En pratique tous ces examens sont simples à exécuter pour un laboratoire entraîné à l'hémostase. Ils peuvent encore être réduits à :

. L'aspect du caillot qui renseigne sur l'importance de la défibrination.

. au temps de thrombine qui dépend du taux des anti-thrombines et du fibrinogène lorsqu'il n'y a pas d'héparinothérapie.

. d'une étude banale et globale de la coagulation : contrôle du temps de Howell par exemple.

Un premier prélèvement fait avant le début du traitement permettra de faire un bilan de départ, ultérieurement il est prudent de faire ces bilans toutes les 12 heures.

L'évolution normale des paramètres de la coagulation sont consignés sur la figure 3.

Bien entendu dès le début seront en outre demandés systématiquement : le groupe rhésus sanguin, l'hémogramme, la glycémie, l'urée sanguine et le bilan électrolytique.

heure de l'embolie	temps de Howell	temps de thrombine	Fibrinogène : méthode gra- vimétrique	Aspect du caillot	Interprétation
avant le début du traitement	2 mn à 2 mn 30	15 sec.	2,5 à 4,5 g/l	normal	Valeurs normales
Entre la 8e et la 12e heure	Fortement allongé > 5 mn	2 à 3 fois allongé 30 à 45 s.	0,8 à 2 g/l	Petit, émietté	Hypofibrinogénémie et activité antithrombine.
A partir de la 20ème heure	Modérément allongé > 4 à 5 mn	Modérément allongé < 30 sec.	> 2 g/l	Normal ou un peu réduit	Remontée du fibrinogène : activité antithrombine : modérée

Fig.3 Evolution normale des paramètres de la coagulation lors du traitement thrombolitique.

NOS OBSERVATIONS

Nous avons traité au Centre Cardiologique d'Evrecquemont 2 embolies pulmonaires massives par la Streptokinase (obs. 3 et 4). Les deux premières observations sont dûes à l'obligeance des Docteurs ABASTADO et GOGLIN.

Observation n° 1

Mademoiselle G... Paulette - 67 ans -
est hospitalisée à l'hôpital Saint-Joseph le 3 avril 1962 pour une fièvre prolongée chez une ancienne tuberculeuse.

I - Histoire de la maladie

a) en 1944 a été découverte une tuberculose polycavitaire ; elle a été traitée d'abord par collapsothérapie inefficace, puis par thoracoplastie au niveau du poumon droit, les lésions du sommet gauche n'ont pas nécessité de gestes locaux.

L'évolution a été favorable dans les mois suivants, la tuberculose n'étant plus bacillifère et la malade pouvant reprendre une activité réduite.

Début 1962, une asthénie et un amaigrissement progressif ont fait craindre une rechute de cette tuberculose, mais les bacilloscopies n'ont jamais ramené de bacille. En revanche, dès cette période s'installait une fièvre prolongée, dont l'origine a finalement été attribuée à une surinfection du poumon droit en partie collabé.

En dépit de traitements antibiotiques multiples (Pénicilline, Streptomycine, Auréomycine, Tifomycine), l'état général de la malade ne s'améliore que peu, la fièvre persiste décalée et l'expectoration est abondante.

Le diagnostic de pyopneumothorax chronique se confirme sur les images pulmonaires et la décision est prise, après vérification de l'état du poumon opposé, de faire une pneumectomie droite. Celle-ci est effectuée dans de bonnes conditions le 26 avril 1962.

b) Alors que l'évolution semble favorable, la température de la malade revenant à 37°5, le premier lever s'effectue normalement ; le 3 Mai 1962, la malade ressent une violente douleur au niveau de la base gauche et progressivement apparaissent une dyspnée à type de polypnée superficielle, une cyanose, une accélération du rythme cardiaque. L'oxygène, la Théophylline, n'améliorent pas l'état de la malade et la tension qui était à 13/7 s'abaisse progressivement à 10/6 dans l'après-midi. Une radiographie pulmonaire faite dans la soirée montre outre un épanchement pleural connu du côté pneumectomisé, un poumon gauche qui paraît normal mais avec un petit épanchement pleural de la base gauche et une grosse artère pulmonaire. L'électrocardiogramme montre une tachycardie avec des ondes P amples en D2, D3, un aspect S1-Q3, sans surcharge ventriculaire majeure.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire est alors envisagé, et en dépit de la pneumectomie récente, la malade est mise à petites doses d'Héparine.

L'état reste inchangé mais dans les heures suivantes, la dyspnée va croissant ainsi que la cyanose, la tachycardie ne se réduit pas en dépit de l'oxygénothérapie et de la Digitaline, et l'éventualité d'un traitement thrombolytique par la Streptokinase est envisagé.

c) Le diagnostic d'embolie pulmonaire post-embolectomie est pratiquement évident et en dépit du risque hémorragique que crée la pneumectomie récente (7e jour), la décision est prise de traiter la malade par la Streptokinase, d'autant que des observations identiques d'embolie pulmonaire progressivement aggravative sur de tels terrains ont antérieurement toujours abouti au décès.

II - Protocole thérapeutique

La dose initiale de Streptokinase a été de 80 000 unités en vingt minutes dans 50 cc de Glucosé à 5 % suivie d'une dose horaire de 30 000 unités (technique des petites doses).

La durée totale du traitement a été de 12 heures ; la dose totale a donc été de 400 000

unités.

La dose initiale a été injectée en même temps qu'un flacon d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone et ultérieurement la malade a reçu un flacon d'Hémisuccinate toutes les quatre heures.

L'Héparine a été arrêtée trois heures avant le début de la Streptokinase et ultérieurement un traitement anticoagulant, après un délai de deux heures, a été repris sous forme d'Héparine.

III - Evolution

1) L'amélioration clinique s'est faite progressivement et dès la huitième heure la dyspnée était moindre, la cyanose avait disparu et surtout la tension artérielle qui se maintenait depuis 24 heures à 9/7 s'est élargie et s'est maintenue autour de 11/6 ; le rythme cardiaque ne s'est pas accéléré au-delà de 110, le galop protodiastolique qui persistait a progressivement disparu.

La température n'a jamais dépassé 38°.

Les signes d'insuffisance ventriculaire droite ont rapidement régressé dès la 8e heure.

2) L'évolution électrique a été vers une régression progressive de la tachycardie dans un premier temps avec diminution des signes de surcharge auriculaire droite et une rotation de l'axe électrique qui est passé de + 110° à 90°. L'aspect S1-Q3 a persisté, mais devait précéder l'embolie pulmonaire de façon moins accentuée.

3) L'évolution biologique a été marquée par une baisse de la fibrine dans un premier temps de 7 g 40 à 2 g 20 en 6 heures mais ultérieurement et en dépit de la poursuite du traitement la fibrinémie s'est élevée à 3 g à la 12ème heure, ce qui témoigne que cette technique qui utilisait dans le cas particulier 30 000 unités par heure, dépassait en fait les possibilités de production de plasminogène par la malade et devait être mise en parallèle avec la technique des fortes doses.

IV - Tolérance

La tolérance clinique a été parfaite, en particulier il n'y a pas eu de collapsus au début.

La température ne s'est pas élevée au-des-

sus de 38°.

Nous n'avons pas constaté d'anémie sous traitement par la Streptokinase.

Il y eut un syndrome hémorragique vers la 17ème heure du traitement alors que la Streptokinase était arrêtée depuis la 12 ème heure et que l'Héparine avait été prise en relais deux heures après l'arrêt de la Streptokinase ; ce syndrome hémorragique s'est traduit par un hémothorax abondant du côté droit ; la ponction a ramené du sang pur ; ce syndrome hémorragique a pu être contrôlé par des transfusions isogroupes (1 litre 1/2) et par l'injection de Protamine.

En conclusion

Il s'est agi d'une embolie pulmonaire aigüe massive lentement aggravative après pneumonectomie du côté droit sur poumon restant dont l'évolution habituelle est en pratique toujours mortelle.

Le traitement par la Streptokinase à des doses suffisantes pour neutraliser le plasminogène formé progressivement, s'est avéré efficace avec disparition des signes cliniques et électrocardiographiques de l'embolie pulmonaire ; les signes radiologiques étaient difficiles à interpréter en raison de l'état pulmonaire préalable.

Un syndrome hémorragique est survenu à distance du traitement par la Streptokinase sous fortes doses d'Héparine alors que l'hypocoagulabilité était très marquée sur ce terrain fragilisé (7ème jour après une pneumectomie) ; ce syndrome hémorragique a été facilement contrôlé par l'évacuation de l'hémothorax et des transfusions sanguines.

Ce résultat peut être considéré comme un résultat favorable d'autant que la malade a été revue trois ans plus tard dans un excellent état clinique.

Observation n° 2

Madame AL... Gabrielle - 74 ans -

est hospitalisée au Centre Chirurgical du Val d'Or en mai 1970 pour deuxième temps de cataracte.

Cette malade n'a aucun antécédent particu-

lier.

Elle a eu 5 enfants.

A l'entrée : excellent état général,
examen clinique normal,
E.C.G. normal.

Les suites opératoires sont troublées :

- au 5ème jour après l'intervention, alors que la malade s'était levée au 2ème jour, apparition d'une vive douleur précordiale avec nausée suivie de vomissements et d'une sudation profuse. De plus il existe un collapsus périphérique et une douleur de la base pulmonaire gauche.

L'E.C.G. montre une déviation axiale gauche.

Les transaminases restent à 18 SGOT - 11 SGPT, la V.S. est à 10-26

Le diagnostic d'E.P. est le plus probable en dépit du caractère atypique des signes électriques.

On prescrit un traitement anticoagulant par l'Héparine puis le Pindione que l'on est obligé d'interrompre en raison d'un syndrome hémorragique (urinaire et rectal).

- au 11ème jour nouveau malaise identique avec température à 38°5. Mise en oeuvre d'un traitement antibiotique car la radio pulmonaire montre une réaction du parenchyme à gauche.

- au 15ème jour nouveau malaise, cyanose des lèvres et extrémités. Une nouvelle radio pulmonaire révèle une opacité linéaire gauche évoquant un trouble de ventilation ou de perfusion.

Les transaminases sont toujours normales : SGOT 4, SGPT 6.

On reprend le traitement anticoagulant par de petites doses d'Héparine (100 mg/jour).

- le 18ème jour, nouvel accident avec douleur thoracique, toux sans modification électrique. On augmente les doses d'Héparine à 250 mg par jour.

- le 21ème jour, apparition d'une dyspnée très importante avec PaCO₂ 25
PaO₂ 57 malgré oxygène

S oxyhémoglobine 89,5

pH 7,47

Us = 0,78

très rapidement : collapsus périphérique avec chute de la T.A. ; pouls petit filant ; extrémités froides et état subcomateux.

On propose une circulation extracorporelle pour embolectomie, mais les chirurgiens cardio-vasculaires refusent formellement l'intervention, estimant la situation perdue étant donné l'âge de la malade.

On opte alors pour un traitement par la Streptokinase devant cette embolie pulmonaire récidivante et grave après avoir remonté la T.A. grâce à de l'Isuprel.

Le protocole thérapeutique est le suivant :

- Dose de départ injectée en 20 mn : est faite de : 100 cc glucosé iso

500 000 U de SK

1 ampoule de Solumédrol 120

- Doses ultérieures : 100 000 U de SK à l'heure pendant 36 heures (un flacon de 250 cc de glucosé iso + 750 000 U de Streptokinase avec 1 ampoule d'Hémisuccinate d'OH cortisone 100 mg dure 7 heures 30).

- Dose totale : 4 100 000 U de SK.

- A la fin du traitement par la SK la malade a été mise sous Héparine.

- A la 4ème heure : le pouls est mieux, frappé, l'état subcomateux se dissipe, les sueurs sont moins profuses.

- Les jours suivants disparition de l'image pulmonaire. L'aspect de l'E.C.G. revient à l'état antérieur.

Le traitement à la Calciparine est maintenu pendant 20 jours, puis relayé par les antivitamines K (Pindione).

Une scintigraphie pulmonaire faite 20 jours après l'incident majeur, montre une perfusion parfaite du parenchyme gauche.

La tolérance est bonne :

- l'urée sanguine a tendance à diminuer,

- il n'y a aucune hémorragie.

En conclusion :

le résultat de ce traitement par la Streptokinase peut être considéré comme favorable chez cette malade qui avait des embolies pulmonaires récidivantes et graves, rebelles au traitement par l'Héparine et que les chirurgiens refusaient d'opérer en raison du risque opératoire majeur.

Observation n° 3

Madame L... Marcelle, 61 ans

est admise au Centre Médical d'Evèqueumont le 16 Septembre 1970 pour une poussée de surinfection bronchique sur une bronchopneumopathie chronique.

Les antécédents de cette malade sont particulièrement chargés :

- en 1942, à l'âge de 34 ans, cancer du col de l'utérus traité par curiethérapie,

- en 1948, néphrectomie gauche pour tuberculose rénale,

- en 1953, plastie vésicale, elle était d'ailleurs depuis incontinente,

- en 1953, occlusion intestinale aiguë d'étiologie indéterminée,

- insuffisance rénale chronique, avec à l'entrée une urée sanguine à 0,70 g.

- enfin insuffisance respiratoire chronique depuis de nombreuses années avec aux explorations fonctionnelles respiratoires un déficit ventilatoire à 50 % mixte restrictif, secondaire à des séquelles pleuro-parenchymateuses de la base gauche, obstructif, en rapport avec une bronchopneumopathie chronique.

Elle est admise au Centre pour une poussée de surinfection bronchique, qui avait entraîné une majoration importante de sa dyspnée.

A l'examen d'entrée, l'on retrouvait des râles bronchiques disséminés dans les deux champs, une tension artérielle à 13-9 ; il n'y avait pas

de signe de coeur pulmonaire chronique.

A l'électrocardiogramme :

- un rythme sinusal à 75
- un axe QRS à $+ 60^\circ$

Alors que la surinfection était relativement bien contrôlée par le traitement antibiotique, elle fait le 8 octobre un tableau d'occlusion intestinale subaiguë que l'on rapportera à un iléus paralytique qui cèdera facilement sous aspirations.

Sur le plan biologique, l'on retrouvait :

- une urée sanguine à 2 g
- une réserve alcaline à 12 eq
- une kaliémie à 6 meq

bilan qui restera mal corrigé malgré la réanimation parentérale.

Le 9 octobre à 20 heures 30, elle ressent brutalement une douleur thoracique rétro-sternale, constrictive, qui s'étend rapidement à tout le thorax ; elle est prise d'une polypnée permanente.

L'examen retrouve un coeur régulier à 100, sans signe d'H.V.D., une tension artérielle à 12, contrastant avec un état de choc.

Enfin l'on notait une discrète augmentation de la chaleur du mollet D, avec un signe de Homans.

A l'électrocardiogramme (Fig. 4)

- une tachycardie sinusale à 110
- une onde P ample en D2
- un axe de QRS à $- 30^\circ$
- une onde S jusqu'en V6
- une durée de QRS à 14/100
- une onde T ample et pointue et précordiales droites.

Au total donc, un tracé un peu particulier évoquant :

- un hémibloc antérieur gauche, mais avec élargissement de QRS
- une ischémie sous-endocardique.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire étant le plus probable, après beaucoup d'hésitations,

compte tenu de l'insuffisance rénale et de l'état digestif, l'on optait pour un traitement par la Streptokinase, qui fut précédé d'une injection de 50 mg d'Héparine.

Le protocole thérapeutique habituel a été employé :

- début du traitement le 10 octobre à 3 heures, soit 6 heures 30 après le début de la douleur.
- dose de départ injectée en 20 mn dans 50 cm³ de Glucosé isotonique : 500 000 unités de Streptase, sous protection d'une ampoule d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone à 25 mg.
- dose ultérieure : 150 000 unités de Streptokinase à 1'heure pendant 25 heures un flacon de 250 cm³ de glucosé isotonique contenant 750 000 unités de Streptase et 25 mg d'Hydrocortisone dure 5 heures).
- dose totale : 4 250 000 unités de Streptase.
- A la fin du traitement par la Streptokinase, la malade a été mise sous Héparine.
- Parallèlement à ce traitement, elle a reçu de l'Isuprel et du Sedol.

L'évolution a été marquée par :

. Le 10 octobre, à 10 heures, soit 7 heures après le début du traitement :

- une disparition des signes de choc
- une disparition de la douleur
- la tension artérielle restait aux environs de 12
- la survenue d'une expectoration hémoptoïque confirmant le diagnostic.

Radiologiquement :

- un arc moyen gauche un peu plus convexe qu'à droite.

Electriquement : (Fig. 5)

- une disparition des troubles de conduction intra-ventriculaire
- un axe de QRS à - 30°
- l'apparition d'une lésion sous endocardique latérale, l'onde P restant ample en D2.

. Le 11 octobre à 10 heures, soit 7 heures après la fin du traitement, l'électrocardiogramme était identique au 9 octobre avec réapparition des troubles de conduction intra-ventriculaire.

. Le 11 octobre à 19 heures, ces troubles de conduction avaient de nouveau disparu.

. Le 14 octobre, soit 4 jours après l'accident, l'axe de QRS était de nouveau à $+ 60^\circ$ (Fig. 3).

Sur le plan clinique l'on notait :

- le 11 octobre à 12 heures, soit 9 heures après la fin du traitement par la Streptokinase la survenue d'un moelena et d'une anémie corrigée par des transfusions répétées.

- le 13 octobre, la survenue d'un nouvel épisode dyspnéique, avec douleurs thoraciques gauches et chute de la tension artérielle interprétées comme une nouvelle migration embolique.

- ultérieurement une poussée d'insuffisance rénale et des troubles hydroélectrolytiques à type d'acidose hyperchbrémique qui seront corrigés par du bicarbonate de soude et de potassium.

Biologiquement, la prescription de Streptokinase n'a pas entraîné de grandes modifications de l'hémostase :

. La fibrinémie était à 3 g en fin de traitement

. Le taux de prothrombine était à 16 %

. Le temps de Howell à 2'30.

Tolérance

La courbe thermique a atteint $37^{\circ}8$ le 2^{ème} jour de traitement puis est restée en plateau.

Nous avons vu le moelena sus-noté.

L'urée sanguine était à 2,20 g en fin de traitement (elle était à 2 g en début de traitement).

A noter enfin la constitution d'un volumineux hématome de la fosse iliaque gauche le 23 octobre, soit 10 jours après le traitement.

En conclusion : le résultat de ce traitement par la Streptokinase peut être considéré comme favorable chez cette malade qui était dans

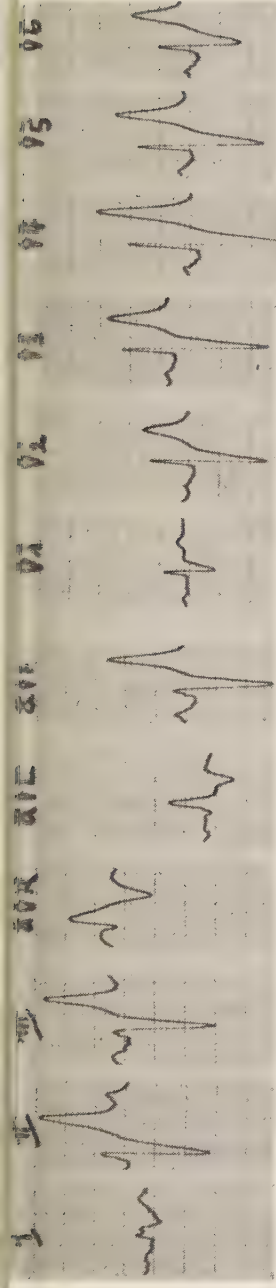


Fig. 4 : Mme L... le 9.10.70

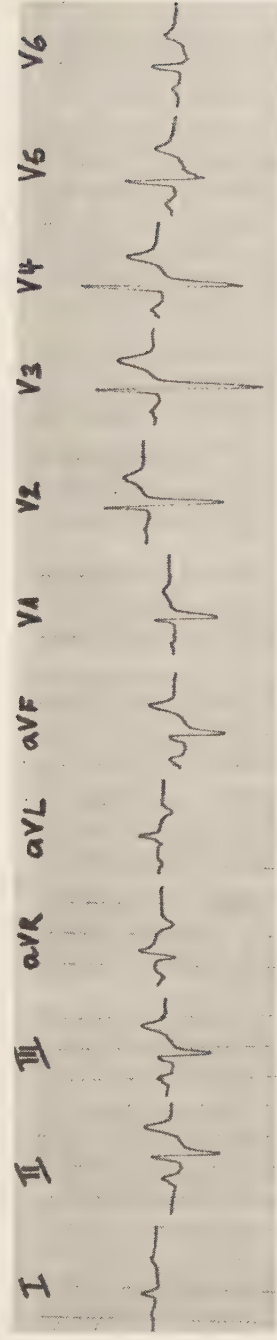


Fig. 5 : Mme L... le 10.10.70

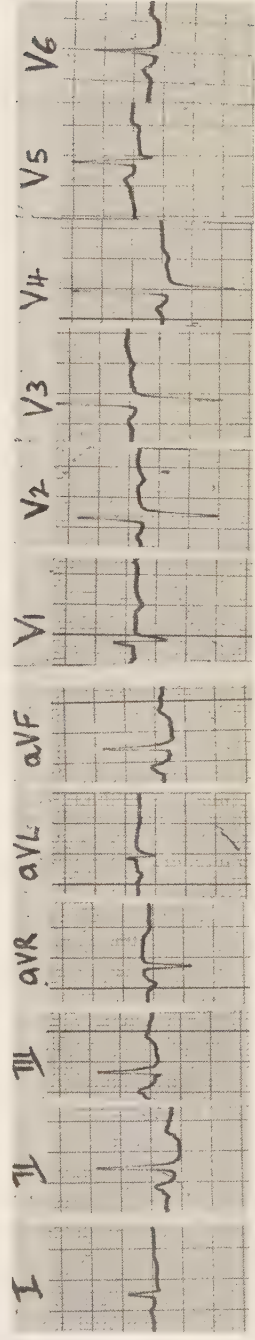


Fig. 6 : Mme L... le 14.10.70

un état critique. Les chirurgiens étaient d'accord pour une intervention sous circulation extra corporelle, mais ont reculé devant l'insuffisance rénale.

En dépit de cette insuffisance rénale qui est considérée comme une contre-indication du traitement par la Streptokinase, nous avons opté pour ce traitement compte tenu de l'état de la patiente et cette observation tend à ne plus donner à l'insuffisance rénale comme contre-indication formelle.

Dans l'origine des accidents hémorragiques, seul le moelena peut être imputé à la Streptokinase, les autres accidents étant trop tardifs et dus à l'Héparine. Ces accidents hémorragiques étant attendus, quand on connaît la tendance hémorragique des insuffisants rénaux.

Observation n° 4

Madame B... Hélène, 63 ans
est admise au Centre Médical d'Evécquemont le 1er Mars 1971 pour une embolie pulmonaire.

Les antécédents de cette malade sont les suivants :

- en 1950, à l'âge de 42 ans : hystérectomie pour fibrome.
- depuis 1961 : H.T.A. modérée (17 de max.) avec une poussée à 23 en Août 1970, régressive sous traitement médical minime.
- en 1965, à l'âge de 57 ans, découverte d'une hernie hiatale par un examen radiologique de l'estomac à l'occasion de vagues douleurs gastriques.
- depuis 4 ans plusieurs crises de goutte de la main gauche et d'un gros orteil.
- en Décembre 1970, chute de sa hauteur entraînant une douleur pubienne. Traitée pour des rhumatismes, ce n'est que le 7 février 1971 alors que ces douleurs persistaient qu'est découverte une disjonction pubienne pour laquelle la malade est mise au repos au lit strict pour une durée de 1 mois.

Dans la nuit du 22 février alors que la malade était au lit strict depuis 15 jours, elle ressent une douleur abdominale diffuse ainsi qu'un point douloureux sous mammaire droit coupant la respiration. Cette douleur s'accompagne de

nausées et de vomissements, d'une fièvre à 37°8.

La malade est alors adressée dans une clinique chirurgicale pour syndrome abdominal aigu.

Aucune cause abdominale étant retrouvée, le cardiologue de la clinique appelé fait un E.C.G. qui se révèle sensiblement normal : RS, aQRS : + 80, par contre la radio du thorax montre

- une opacité floue mal limitée de la base droite.
- une diminution de la vascularisation pulmonaire à gauche.

Quelques heures plus tard, la survenue d'une petite expectoration hémoptoïque fait porter le diagnostic d'embolie pulmonaire et la malade est mise au traitement par l'Héparine.

Les 5 jours suivants, les douleurs abdominales et le point douloureux de la base droite, sont moins intenses mais toujours présents, la température oscille entre 37°8 et 38°4, de petites hémoptysies se répètent quotidiennement.

Le 28 février 1971, la malade ressent un violent point de côté thoracique à droite, présente des sueurs, une dyspnée permanente, la température est à 38°2.

- à l'E.C.G. Fig. 7 : aQRS + 110
image évocatrice de nécrose antéro-septale.

- à la radio thoracique, même diminution de la vascularisation pulmonaire à gauche, épanchement pleural à droite.

La malade est alors adressée au Centre pour embolie pulmonaire lentement aggravative, le 1er Mars 1971.

. A l'examen : malade obèse, douleur sous mammaire droite, dyspnée, sueurs, expectoration sanglante.

. A l'E.C.G. les ondes R repoussent en V3, V4, il existe une ischémie antérieure étendue.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire récidivante et grave nous semble le plus probable, en tenant compte de la possibilité d'une nécrose

antérieure associée (cette possibilité sera infirmée par les E.C.G. suivants), on opte donc pour un traitement par la Streptokinase, précédé par l'injection de 4 ampoules I.V. de P.P.S.B. car cette malade au traitement par l'Héparine depuis le 22 février avait reçu en plus du Tromexane depuis 3 jours et avait un T.C. supérieur à 18 minutes.

Le protocole thérapeutique employé est le suivant :

- début du traitement le 1er Mars à 20 heures 30.
- dose de départ injectée en 20 mn dans 50 cc de Glucosé iso : 250 000 unités de Streptokinase, sous protection d'une ampoule d'H.S.H.C. à 25 mg.
- doses ultérieures : 100 000 unités de Streptokinase à 1'heure pendant 42 heures 30 (un flacon de 250 cc de Glucosé iso contenant 750 000 unités de Streptokinase et 25 mg d'H.S.H.C. dure 7 heures 30).
- dose totale : 4 500 000 unités de Streptokinase.
- A la fin du traitement par la Streptokinase, la malade a été mise sous Héparine. Parallèlement à ce traitement, elle a reçu 1 g de Xylocaïne et 2 g de KCL par 24 heures.

L'évolution a été marquée par : une disparition de la douleur 10 heures après le début du traitement, ainsi que de la dyspnée.

. Le 3.3 : aucune douleur, crachats hémoptoïques noirâtres.

à l'E.C.G. (Fig. 8) : aQRS = + 80, les ondes R ont repoussé dans tout le précordium mais ischémie antérieure persiste, puis disparaît en fin de journée.

. Le 4.3 : fièvre à 39°5 mise sur le compte d'une surinfection bronchique et traitée par 2 g de Pénicilline I.V.

. Le 5.3. : Apyrexie, expectoration = 0.

. Le 6.3 : Ponction pleurale ramène 200 cc de liquide séro-fibrineux jaune foncé (Exsudat).

Biologiquement :

la prescription de Streptokinase n'a pas entraîné de grandes modifications de l'hémostase :

- 18 heures après le début du traitement, fibrinémie à 5,60 g/l - Taux de prothrombine à 27 %.

Tolérance :

Pas de moelena

- présence, dans les urines, de sang le 5.3

- urée sanguine : 0,24 le 2.3

0,20 le 5.3

- apparition d'un hématome de la fesse gauche assez important 3 jours après le début du traitement sans injection I.M. à incriminer.

En conclusion :

Le résultat de ce traitement par la Streptokinase peut être considéré comme favorable chez cette malade qui présentait une embolie pulmonaire récidivante et grave rebelle au traitement par l'Héparine.

On ne peut noter comme incident qu'une hématurie minime et un hématome fessier spontané.

x

x

x

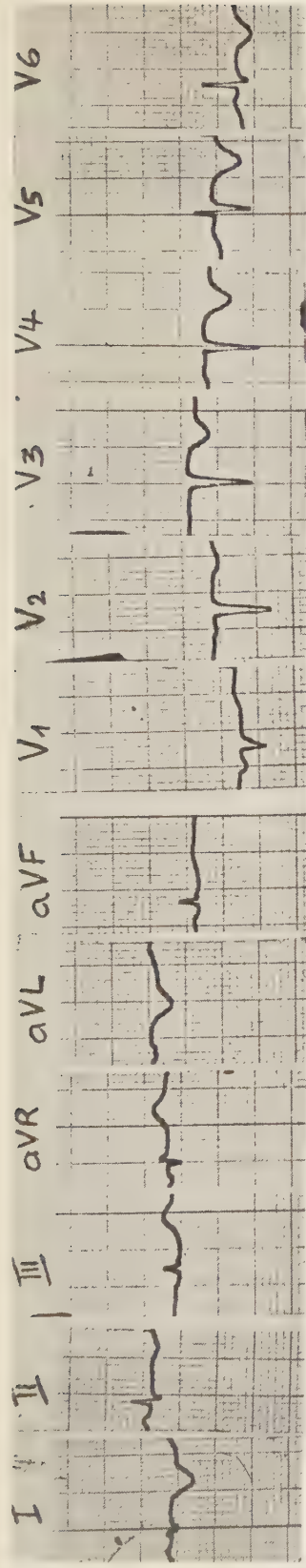


Fig. 7 : Mme B... le 28.2.71 à 18 h.

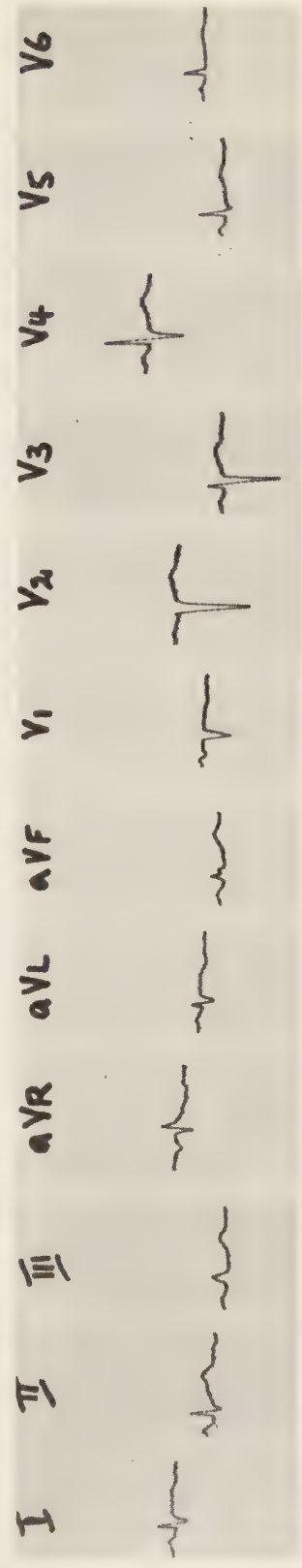


Fig. 8 : Mme B... le 3.3.71 à 10 h.

ANALYSE DE LA LITTERATURE

La littérature mondiale ne fournit pas de grandes statistiques sur le traitement thrombolytique majeur dans les embolies pulmonaires massives.

Tous les auteurs estiment en effet qu'il est le plus souvent injustifié de traiter par la Streptokinase les formes de gravité moyenne en raison de la bonne évolution sous Héparine, et qu'il est, d'autre part, très difficile de trouver des critères objectifs d'efficacité : qu'ils soient cliniques, électriques ou radiologiques.

Dans les rares statistiques importantes, les auteurs ne font pas la distinction entre les formes de gravité moyenne et les embolies pulmonaires massives. Ainsi TILSNER (93) a traité en quatre ans et demi 91 patients atteints d'embolie pulmonaire cliniquement confirmée, par la Streptokinase.

Le succès du traitement a été jugé d'après les signes objectifs cliniques et radiologiques, c'est-à-dire l'évolution de la pleuro-pneumonie et la régression du choc. Dans certains cas une angiographie a été pratiquée 8 jours après le début du traitement.

Ses conclusions sont les suivantes :

. L'utilisation rapide du traitement thrombolytique est la condition première pour un succès clinique évident. Ceci apparaissant surtout lors du contrôle de la létalité : chez 3 des 8 patients décédés, le début du traitement avait eu lieu dans les 30 premières minutes après apparition de l'embolie, alors que chez les 5 autres, l'embolie avait plus de 12 heures. Ces derniers sont morts d'une défaillance cardiaque. Dans les

3 cas de mort précoce le choc irréversible fut la cause du décès.

. D'autre part, 122 patients furent traités par l'Héparine, 46 patients de ce groupe décédèrent, il pense donc que la mortalité peut être nettement diminuée en utilisant la Streptokinase.

Nous avons regroupé les résultats obtenus par différents auteurs (BROWSE 9 ; COOLEY 18 ; EMANUEL 22 ; GENTON 24 ; GOTTMAN 25 ; HIRSH 31, 32, 33 ; HYERS 36 ; KAKKAR 38 ; MILLER 46 ; SASAHARA 59 ; SAUTTER 61) ayant traité des embolies pulmonaires aiguës, massives par des thrombolytiques majeurs (Streptokinase ou Urokinase). Le diagnostic d'embolie pulmonaire a toujours été confirmé par une angiographie pulmonaire ou un cathétérisme droit en cas de doute. Les résultats ont le plus souvent été contrôlés au 8ème jour par une angiographie.

Au total : 79 embolies pulmonaires massives ont bénéficié d'un traitement thrombolytique majeur et 18 malades sont morts, ce qui représente une mortalité de 22,5 % (voir tableau ci-contre).

Auteurs	Traitement par la SK		Auteurs	Traitement par l'UK	
	Nombre de malades	Succès:Décès		Nombre de malades	Succès:Décès
BROWSE	6	6	COOLEY	10	8
GOTTMANN	4	2	EMANUEL	6	6
HIRSH	16	12	GENTON	5	3
KAKKAR	6	4	HYERS	11	9
MILLER	4	4	SASAHARA	8	4
			SAUTER	3	3
TOTAL	36	28		43	33
					10

TOTAL SK et UK : 79 malades traités, 61 succès, 18 décès.

Soit mortalité : 22,5 %

SK = Streptokinase

UK = Urokinase

* = Contrôle angiographique ou par cathétérisme avant et après traitement.

Fig.9 Tableau des embolies pulmonaires massives traitées par des thrombolytiques majeurs.

Etudions maintenant à l'aide des résultats obtenus par les différents auteurs, l'influence du traitement thrombolytique majeur sur les symptômes et les perturbations dûs à l'embolie pulmonaire massive.

- En ce qui concerne l'influence du traitement sur les signes cliniques, la plupart des auteurs insistent sur la rapidité de l'amélioration de l'ensemble des signes cliniques : dyspnée, toux, douleur, rythme de galop droit, signe d'insuffisance cardiaque droite et état de choc (BROWSE 9 ; HIRSH 33 ; MILLER 46, 47 ; PFEIFFER 51 ; TILSNER 73).

L'amélioration est souvent déjà impressionnante après quelques heures ; après 24 heures elle est constatée dans la majorité des cas, c'est ainsi que HIRSH la note chez 12 de ses 16 malades. On voit s'atténuer rapidement la dyspnée et la douleur. Les signes d'insuffisance cardiaque droite s'effacent, il existe une rapide diminution de l'engorgement des jugulaires (BROWSE 9). Les signes de choc s'atténuent rapidement, les doses de l'Isoproterenol nécessaires diminuent, la pression artérielle se stabilise.

- Les signes électrocardiographiques qui accompagnent l'embolie pulmonaire massive sont nombreux. Mais beaucoup d'auteurs ne trouvent les anomalies significatives que dans 10 à 40 % des cas (GODEAU in CHICHE 16). En effet dans ces cas graves l'électrocardiogramme est le plus souvent modifié artificiellement.

Quoiqu'il en soit, les modifications d'origine évoluent parallèlement à l'amélioration de l'état clinique sans pour autant avoir de valeur pathognomonique.

- Les signes radiologiques portent sur la silhouette cardiovasculaire, sur le parenchyme pulmonaire, les anomalies pleurales et diaphragmatiques. Leur évolution se fait bien plus lentement que la clinique et la plupart des auteurs ne leur accordent pas d'intérêt pour la surveillance de l'efficacité du traitement.

- L'amélioration des signes cliniques va de pair avec celle des paramètres hémodynamiques et gazométriques comme le montrent les travaux de CHESTERMANN 14, HIRSH 31-36 et MILLER 46-47.

. L'index cardiaque qui reflète l'insuffisance cardiaque aigüe était chez 4 des 10 malades étudiés par HIRSH et chez les 4 malades de MILLER inférieur à 2,5 l/mn/m². Le traitement thrombolytique l'améliora chez tous les malades sauf un. La plus grande amélioration était de 46 % pour HIRSH, dépassait 100 % pour MILLER. Cette amélioration est dans la majorité des cas déjà nette après quelques heures.

. La pression dans l'artère pulmonaire avant le traitement, a été trouvée élevée dans tous les cas. Elle atteignait jusqu'à 75/35 mm Hg (CHESTERMANN 14 ; HIRSH 33 ; MILLER 46). Dans tous les cas, trois à trente jours après le début du traitement thrombolytique, la pression dans l'artère pulmonaire avait baissé et souvent de façon spectaculaire (par exemple : de 54/26 à 25/12 ou de 56/22 à 20/7). Les contrôles ultérieurs quelques mois plus tard montraient parfois une légère augmentation de la pression artérielle par rapport à celle constatée en fin de traitement ; ceci peut être dû à des micro-embolies itératives passées inaperçues.

Pour apprécier les variations de l'obstruction pulmonaire avant et après traitement, HIRSH et MILLER ont recherché la résistance pulmonaire par "l'indice d'obstruction" en mettant en relation la pression pulmonaire avec le travail du cœur selon la formule :

$$\text{Index d'obstruction} = \frac{\text{Pression moyenne ds l'artère Pulm.}}{\text{Index cardiaque}}$$

Cet index s'abaisse chez tous les patients traités. HIRSH a constaté une baisse supérieure ou égale à 50 % dans la plupart des cas. Lorsque cet index s'abaisse sans que la baisse de la pression dans l'artère pulmonaire soit très prononcée, il indique une diminution des résistances pulmonaires liée à une augmentation sensible du débit cardiaque (BOUVIER 7).

. La pression dans la veine jugulaire

mesurée dans quelques cas, souvent très élevée, descend rapidement (par exemple de 8 à 0 cm d'eau en 6 heures dans un cas, et de 5 à 0 cm d'eau en 24 heures dans un autre cas, CHESTERMANN 14).

. La littérature fournit peu de renseignements numériques sur l'évolution, en cours de traitement, de la désaturation du sang artériel, symptôme très caractéristique de l'embolie pulmonaire ; cependant, LUDWIG (41) a vu revenir la désaturation du sang artériel à la normale en 6 heures dans 9 cas sur 14.

. L'étude du gradient alvéolo-artériel

des pressions d'oxygène qui reflète le ralentissement des échanges gazeux au niveau des poumons est intéressant. Ce déficit d'oxygénation dû à l'embolie se réduit dans la majorité des cas de manière spectaculaire pour HIRSH. La différence de P O₂ A-a s'est réduite dans un cas de 46 à 14 mm de Hg, dans un autre de 55 à 11, dans les autres de 53 à 7, 67 à 37, 63 à 13.

. De même la différence artério-veineuse des pressions d'oxygène descend très rapidement sous l'influence du traitement pour MILLER.

- Les différentes méthodes angiographiques et scintigraphiques sont d'un bon appoint dans la surveillance du traitement thrombolytique des embolies pulmonaires massives. L'image pathognomonique d'occlusion de l'artère pulmonaire a dans la majorité des cas disparu 24 heures après le début du traitement. Il est même possible que la vitesse de la lyse du caillot soit en réalité encore plus rapide, comme le font penser les angiographies de contrôle faites dans une série de travaux déjà 6 à 8 heures après l'activation du système fibrinolytique (24, 36, 59, 67, 74, 76).

Pour HIRSH une si rapide amélioration de l'image angiographique n'a jamais été constatée au cours du traitement de l'embolie pulmonaire par l'Héparine.

Il reste un dernier point : celui de la comparaison des effets curatifs de l'Héparine et de la Streptokinase.

HIRSH et MILLER ont montré une série de malades présentant une embolie pulmonaire traitée par l'Héparine sans succès ; dont l'état clinique s'est considérablement amélioré dès que l'Héparine a été remplacée par la Streptokinase (HIRSH 10 cas).

x
x x

DISCUSSION

Nous allons essayer de relever les points les plus intéressants, au terme de cette étude faite à propos du traitement thrombolytique majeur de 4 embolies pulmonaires massives.

Notre expérience personnelle est bien sûr limitée. Les embolies pulmonaires massives sont en effet assez rares. (Le service du Professeur DUBOST n'en a admis que 43 en 10 ans). Mais si l'on regroupe toutes les embolies pulmonaires massives traitées par les thrombolytiques majeurs, on obtient un nombre suffisant de malades, non pour faire des statistiques mais pour déterminer les avantages du traitement thrombolytique sur la chirurgie et instituer un protocole thérapeutique précis. Auparavant, nous avons remarqué certaines difficultés.

D'une part, il est difficile de trouver des critères diagnostiques dans les embolies pulmonaires massives, ainsi que des critères permettant d'apprécier l'efficacité d'un traitement. Le plus souvent il faut utiliser des méthodes complexes sur le plan technique comme la scintigraphie pulmonaire ou non dépourvue de danger comme l'angiographie pulmonaire. En effet, la clinique, la radiographie et l'électrocardiographie, sont très souvent difficiles à interpréter dans ces formes dramatiques.

D'autre part, nous connaissons la possibilité de régressions spontanées ou résultant d'un simple traitement par l'Héparine. Ces faits ont été démontrés par SAUTTER puis EMANUEL grâce à des études angiographiques.

Mais ces résultats sont le plus souvent incomplets et moins favorables à long terme étant donné le risque d'installation d'un coeur pulmonaire chronique. Ils surviennent plus facilement lors d'embolies moins importantes. Ces résolutions

spontanées sont dûes à l'activité fibrinolytique endogène des parois artérielles et à la fragmentation du thrombus. Quoiqu'il en soit la thérapeutique thrombolytique permet d'accélérer cette résolution.

Les observations recueillies dans la littérature, nous ont permis de mettre en évidence un certain nombre d'avantages que représente le traitement thrombolytique par rapport à la chirurgie.

- Le traitement thrombolytique permet de lyser les thrombi périphériques et a ainsi une action prophylactique immédiate.

- Il est moins grave d'instituer un traitement thrombolytique lors d'une erreur diagnostique qui pourra être redressée grâce aux examens complémentaires : (infarctus du myocarde, choc bactériémique, abcès du foie, crise d'urémie). Il sera toujours temps de neutraliser le traitement thrombolytique, alors qu'il serait catastrophique de faire une intervention chirurgicale majeure avec un diagnostic erroné (LANGLOIS 39).

Lors des embolies multiples des petites artères dont la traduction clinique peut être dramatique, l'intervention chirurgicale est inutile et choquante, le traitement thrombolytique permet d'éviter cet écueil.

- Enfin le traitement thrombolytique est une position d'attente qui n'empêche pas de recourir à la chirurgie, mais qui permet d'éviter des erreurs pronostiques en s'abstenant d'opérer un malade qui serait amélioré par le traitement médical.

Bien que les statistiques soient réduites, on peut remarquer que le traitement thrombolytique donne des résultats supérieurs à ceux observés en utilisant la chirurgie et des délais d'hospitalisation moins longs.

De plus, l'expérience avancée de l'utilisation du traitement thrombolytique dans d'autres obstructions vasculaires regroupe de très larges statistiques. Cette expérience permet d'affirmer l'inocuité de la Streptokinase à condition :

- . d'observer les contre-indications.
- . d'utiliser un protocole thérapeutique bien adapté.
- . de prendre des précautions en évitant des gestes risquant de provoquer une hémorragie.
- . de pratiquer une surveillance parfaite du malade tant sur le plan clinique que biologique.

X

X X

CONCLUSIONS

Nous avons été amené à traiter quatre embolies pulmonaires massives par la Streptokinase. Ces quatre embolies ont évolué favorablement. Les résultats obtenus sont insuffisants pour conclure.

Après avoir fait la revue des différentes études publiées sur ce sujet, nous avons constaté de meilleurs résultats obtenus avec les thrombolytiques majeurs qu'avec la chirurgie.

En effet, les résultats obtenus par les thrombolytiques sont supérieurs à ceux obtenus par la chirurgie quant à :

- la survie et
- la durée d'hospitalisation

des embolies pulmonaires massives non foudroyantes.

L'appréciation de ces résultats est évidemment difficile, car il y a peu d'arguments pronostiques et des régressions spontanées ont pu être observées.

Quoiqu'il en soit, connaissant l'évolution habituelle des embolies pulmonaires massives, il faut utiliser les thrombolytiques dans les premières heures.

Grâce à ce traitement, la confirmation du diagnostic peut, si c'est nécessaire, être obtenue et l'équipe chirurgicale peut se préparer à intervenir si la situation clinique s'aggrave ou ne s'améliore pas.

Le traitement ne coupe donc pas les ponts à une intervention ultérieure, si une amélioration n'apparaît pas dans les heures qui suivent.

Ces différentes analyses semblent nous permettre de conclure que l'utilisation des thrombolytiques majeurs dans les premières heures de l'embolie pulmonaire massive est une technique facile. Cette technique n'est en effet pas plus dangereuse que le traitement anticoagulant classiquement utilisé. De plus, elle semble bien être à l'origine de véritables guérisons et permet souvent d'éviter une chirurgie dont le taux de mortalité reste élevé.

L'idéal serait donc en l'absence de contre-indication, de traiter toutes les embolies pulmonaires massives par les thrombolytiques majeurs en milieu chirurgical.

x
x x

Vu le Président de Thèse :

Pr Y. BOUVRAIN

Vu le Doyen de la Faculté :

Pr FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de PARIS

R. MALLET

PLAN

	Pages
1 - INTRODUCTION	1
2 - Rappel sur le mécanisme de la thérapeutique thrombolytique	3
3 - Indications du traitement thromboly- tique dans l'embolie pulmonaire	7
4 - Protocole d'utilisation de la Streptokinase dans les embolies pulmonaires massives	17
5 - Nos observations	21
6 - Analyse de la littérature	35
7 - Discussion	43
8 - Conclusions	47
9 - Bibliographie	53

x
x x

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABASTADO M
 Traitement thrombolytique des embolies pulmonaires.
 In : Paul Chiche ; la maladie thrombo-embolique pulmonaire - Editeur.
- 2 - ABASTADO, BARA, CORMIER, DESNOYERS, GOGLIN, SAMAMA, VEBER, YVER
 Thrombolyse par la Streptokinase, étude expérimentale et clinique.
 Arch. mal. coeur : 1969, 62, p 700.
- 3 - BAILLET, BINET et col.
 Embolie pulmonaire : un diagnostic qui "monte" un traitement qui "démarre".
 Concours Médical, 1970, p. 8417.
- 4 - BAILLET J., HUGUES F.C.
 La scintigraphie pulmonaire.
 Rev. du Prat. 1971, 12 bis, p 2095.
- 5 - BETT J.H.N., MACLEAN K.H.
 Fibrinolytic therapy in thrombo-embolic pulmonary hypertension.
 Med. J. Australia, 1971, 30 janv.
- 6 - BORY M. DJIANE P. et col.
 Les moyens actuels de diagnostic de l'embolie pulmonaire aigüe.
 Presse Méd. 1970, 78 (55), p. 2487.
- 7 - BOUVIER C.A., RITSCHARD J. et col.
 Traitement fibrinolytique de l'hypertension pulmonaire sévère.
 Schweiz. Méd. Wschr. 1970, 100 (4), p.148.
- 8 - BROSS W. et col.
 Die behandlung akuter thromboembolischer Gefässverschlüsse mit therapeutisch induzierter Fibrinolyse.
 Med. Klin. 1967, 62 (19), p. 755.
- 9 - BROWSE N.L., JAMES D.C.O.
 Streptokinase and pulmonary embolism.
 Lancet 1964, p. 1039
- 10 - BRUNE J., ROUSSET H. et col.
 2 observ. d'E.P. récidivantes subaig. mortelles.
 Rev. Med. 1970, 11, p. 2495.

- 11 - CAHILL J.M., BYRNE J.J. et Col.
Action des agents fibrinolytiques et des
anticoagulants sur les embolies pulmonai-
res.
Surg. Gyn. Obst. 1963, 116 (4), p. 486.
- 12 - CARMICHAEL J.H.E. et col.
Streptokinase for pulmonary embolism.
Lancet, 1970, II, p. 419
- 13 - CHESTERMAN C.N., BIGGS J.C. et col.
Streptokinase therapy in acute major pul-
monary embolism.
Med. J. Australia 1969, 2 (22), p. 1096
- 14 - CHESTERMAN C.N., BIGGS J.C.
Thrombolytic therapy with streptokinase.
Med. J. Australia 1970, 31 oct.
- 15 - CHICHE P., VERNANT P., BOUVRAIN Y.
Embolies pulmonaires répétées à évolution
prolongée et insuffisance cardiaque mortel-
le.
Presse méd. 1953, 13, p. 266.
- 16 - CHICHE P.
La maladie thrombo-embolique pulmonaire.
Edition : Expansion scientifique 1969.
- 17 - CLIFFTON E.E.
Traitement de l'embolie pulmonaire par les
fibrinolytiques.
Bul. N.Y. Acad. Med., 1963, 116 (4), p.486.
- 18 - COOLEY R.N. et col.
Etudes angiographiques du traitement de
l'embolie pulmonaire par l'urokinase.
Am. J. Roent. 1969, 116 (3), p. 576.
- 19 - COURBIER et Col.
Traitement de l'embolie pulmonaire par la
fibrinolyse. Etudes expérim.
Ann. Chir. 1962, 16 (3-4), p. 231.
- 20 - COURBIER A., BAILLE Y; et col.
Condition d'action des thrombolytiques
dans les oblitérations artérielles.
Ann. Chir. Thor. 1968, 7, p. 597.

- 21 - COURY C., THIBAUT P.
L'actualité pneumophtisiologique en 1969-1970.
Rev. Prat. 1971, 21, (3), p. 319.
- 22 - EMANUEL D., SAUTER R., WENZEL F.
Urokinase in the therapy of acute pulmonary thrombo-embolisme.
J. Lab. Chir. Med. 1968, 871, p. 1966.
- 23 - FISCHER G., GRUHN F.
Erfahrungen über die fibrinolytische Therapie thrombo-embolischer Erkrankungen.
Anästh. Prax. 1967, 2, p. 39
- 24 - GENTON E., WOLF P.S.
Urokinase therapy in pulmonary thromboembolism.
Am. Heart J. 1968, 76, (5), p. 628.
- 25 - GOTTMANN K.
Erste Erfahrungen der Thrombolyse-therapie mit Streptokinase.
Saarl. Arztebl. 1966, 4, p. 188.
- 26 - GUREWICH V., THOMAS D.P.
Streptokinase in acute pulmonary embolism.
J. Thor. C.V. Surg. 1970, 59, p. 655.
- 27 - GURTNER R.P. et col.
Table ronde de la société Suisse de cardiologie.
Schweiz. Med. Wschr. 1970, 100 (50).
- 28 - HESS H.
Ergebnisse und Erfolgsbeurteilung der Lysetherapie ; Differentialtherapie
In : Thrombolytische Therapie 1966.
- 29 - HIEMEYER V.
Thrombolytische Therapie bei akuten Gefäßverschlüssen.
Dtsch. Med. Wschr. 1967, 92, (21), p. 955
- 30 - HIMBERT J.
Les embolies pulmonaires. Evolution des idées et conceptions actuelles.
Rev. Prat. 1967, 17, p 4807.

- 31 - HIRSH J., HALE G.S. et col.
Resolution of acute massive pulmonary embolism after pulmonary arterial infusion of Streptokinase.
Lancet 1967, 16, p. 593.
- 32 - HIRSH J., HALE G.S. et col.
Streptokinase therapy in acute major pulmonary embolism.
Brit. Med. J. 1968, 4, (5633), p. 729.
- 33 - HIRSH J., HALE G.S. et col.
Streptokinase in acute major pulmonary embolism.
Israel J. Med. sci. 1969, 5, (4), p. 844.
- 34 - HIRSH J., MACDONALD, HALE G.S.
Letraitement de l'embolie pulmonaire aigüe par la Streptokinase.
Am. Jeart J. 1970, 79, (4), p. 574.
- 35 - HIRSH J., O'SULLIVAN E.F., MARTIN M.
Evaluation of a standard dosage schedule with Streptokinase.
Blood 1970, 35, (3), p. 341.
- 36 - HYERS T.H. et col.
Treatment of pulmonary embolism with Urokinase. Result of clinical trial
Circ. 1970, 42, (6), p. 979.
- 37 - JOHNSON A.J., TILLET W.S.
Lysis in rabbits of intravascular clots by Streptokinase.
J. Exp. Med. 95, p. 449.
- 38 - KAKKAR V.V., RAFTERY E.B.
Selection of patients with pulmonary embolism for thrombolytic therapy.
Lancet, 1970, II (7666), p. 237.
- 39 - LANGLOIS J., BINET J.P., DAVID P. LEIVAS-SEMPER A.
L'embolie pulmonaire massive, problèmes d'urgence concernant le diagnostic et le traitement.
Ann. Chir. thro. card. 1969, 8, I, p. 31.

- 40 - LEBRET M.C.
A propos de 2 embolies pulmonaires. Etude des médicaments thrombolytiques et des théories modernes sur la fibrinolyse.
Thèse Paris 1966, 956, 102 p.
- 41 - LUDWIG H.
Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen end Behandlung der akuten Lungenembolie.
Münch. Med. Wschr. 1966, 48, p. 53.
- 42 - LUDWIG H.
Besondere Gesichtspunkte zur Thrombolyse in der Geburtschilfe und Gynäkologie.
Behringwerk Mitteil 1967, 48, p. 53
- 43 - LUDWIG H.
Ther. Fibrinolyse in der Gravidität
Gynaecologia 1968, 166, p.20.
- 44 - MARX R., LUDWIG H.
Aktuelle Fragen der Hämostaseologie in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde.
Zbly. f. Gyn. 1965, 87, p. 417.
- 45 - MAZEL L.S., BOLTON H.E. et col.
Thrombolysin treatment of pulmonary embolism following surgery (2 cases)
Angiology, 1964, 15, p. 171.
- 46 - MILLER G.A.H.
Haedodynamic and angiographic findings in patients with pulmonary embolism treated with streptokinase.
J. Clin. Path. 1969, 22, p. 373.
- 47 - MILLER G.A.H., GIBSON R.V., HONEY M., SUTTON
Treatment of pulmonary embolism with Streptokinase.
Brit. Med. J. 1969, 1, (5647), p. 812?
- 48 - MULLER K.H.
Streptokinase bei chirurgischen Indikationen
Behringwerk. Mitteil. 1964, 44, p 195.
- 49 - OAKLEY C.M.
Diagnostic of pulmonary embolism
Brit. M.J. 1970, 2 (5712), p. 773.

- 50 - PARIENTE R.
L'extraordinaire fréquence des embolies pulmonaires.
Conc. Med. 1969, 91 (24), p. 5097
- 51 - PFEIFER G.W.
Untersuchungen zur Thrombolysebehandlung der akuten Lungenembolie in der Frauenheilkunde.
Geburtsch. Frauenheilkunde, 1966, 26 (10), p. 1394.
- 52 - PFEIFER G.W., DIETZ M.
Traitement des thromboses et des embolies pulmonaires aiguës.
Colloque international sur la Streptokinase Lyon, Mars 1970.
- 53 - PFEIFER G.W.
Thromboembolische Komplikationen bei Schwangeren und ihre thrombolytische Therapie.
Therapiewoche 1967, 17 (49), p. 1021.
- 54 - RECEK C., MAZAK J., CERNCH Z., KREN V.
Angiographic avaluation of the thrombolytic effect of Streptokinase.
Rozhl. Chir. 1969, 48 (4-5), p. 172.
- 55 - ROEDJEL J.
The treatment of pulmonary embolisme with Streptokinase.
Symp. Thromb. ther. Kopenhagen 1967, p. 51.
- 56 - SALVADOR M.
Traitement des formes graves de l'embolie pulmonaire.
Rev. Med. Toulouse 1970, VI (10), p. 1551.
- 57 - SAMAMA M.
La Thrombolyse ; étude expérimentale et clinique.
Thèse de médecine, Paris, 1968.
- 58 - SANDRITTER W.
Die pathologische anatomie der thrombose und lungenembolie.
Behringwerk Mitteil. 1963, 41, p. 37.

- 59 - SASAHARA et col.
Urokinase therapy in clinical pulmonary embolism.
New Engl. J. Med. 1967, 277, p 1168.
- 60 - SASAHARA A., STEIN.
Pulmonary embolic disease.
Grum and Stratton ed. New York 1965.
- 61 - SAUTTER R.D., EMANUEL D.A. et Col.
L'urokinase pour le traitement du thromboembolisme pulmonaire aigu.
J. AM. A. 1967, 202, 3, p. 215.
- 62 - SAUTTER et col.
Complete resolution of massive pulmonary thromboembolism.
J.A.M.A. 1964, 189, p. 948.
- 63 - SAUTTER R.D. et col.
Treatment of acute massive pulmonary thrombo-embolism.
Ann. Thor. surg. 1967, 4, p. 95
- 64 - SCHMUTZLER R.
In : Thrombolitische Therapie (1967).
Discussion p 165. Thrombolyse und chir.
- 65 - SCHNIDER T.
Behandlung thromboembolischer Erkrankungen mit Streptokinase.
Praxis. Schweiz. Rundsch. Med. 1964, 53 (37), p. 1206.
- 66 - SCHULZE - BERGANN G.
Indikationen der thrombolyse in der Chir.
Behringwerk Mitteil. 1967, 48, p. 48.
- 67 - STENGLE J.M.
Urokinase pulmonary embolism trial.
J. Americ. Med. Ass. 1970, 214 (12), p. 2163
- 68 - TAGUCHI K., OKUMORI M., KAY.
Treatment of pulmonary massive embolism with pulmonary artery aspiration employing cardiopulmonary by-pass. An experimental study.
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 1970, 59 (5), p. 645.

- 69 - THIES H.A.
Die thrombolytische therapie in der Chir.
Zschr. inn. Med. 1965, 20, p 718.
- 70 - THOMAS D.P.
Streptokinase for pulmonary embolism.
Lancet 1970, II (7669), p. 418.
- 71 - TILSNER V.
Die Streptokinase therapie bei lungenembol.
und die Beurteilung ihres therapeutischen
effektes.
In : Therapeutische und experimentelle
fibrinolyse (1967).
- 72 - TILSNER V.
Thrombolyse in der inneren Medizin-
Thrombolyse beim Herzinfarkt.
Behringwerk Mitteil. 1967, 48, p. 40.
- 73 - TILSNER V.
Thrombolyse bei Lungenembolie.
Die gelben Hefte. 1970, 19, p. 984.
- 74 - TOW D.E., WAGNER H.N., HOLMES R.H.
Urokinase in pulmonary embolism.
New England J. Med. 1967, 277, p. 1161.
- 75 - VALERE P.E.
Traitement des embolies pulmonaires graves
Presse Méd. 1971, 79 (3), p. 93
- 76 - WALSH P.N., STENGLE J.M., SHERRY S.
The Urokinase Pulmonary embolism trial.
Circulation 1969, 39 (2), p. 153.

